

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

И.С. Веремей, Я.В. Полевков, В.В. Горбатов КИНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗРУШЕНИЯ ПОЛИСУЛЬФИДНОЙ СЕРЫ ПРИ ВЫСОКИХ ЗНАЧЕНИЯХ pH

Витебский государственный медицинский университет

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, паразитарные заболевания, вызываемые саркоптоидными клещами, являются немаловажной проблемой в медицине и ветеринарии.

Препараты серы – одни из древнейших лекарственных средств, используемых при лечении чесотки [9]. В то же время они до сих пор не потеряли своего приоритета благодаря низкой токсичности и достаточно высокой фармакологической активности.

В литературе имеются сообщения о применении растворимых препаратов серы (полисульфиды) для лечения чесотки у людей. Растворимые препараты серы – полисульфиды имеют ряд преимуществ по сравнению с нерастворимыми препаратами. Молекулы полисульфидов значительно легче проникают в кожу, в частности в чесоточные ходы, чем грубодисперсные частицы серы. Терапевтическая эффективность полисульфидов выше, чем нерастворимых препаратов серы [1].

Однако полисульфидные противочесоточные средства (жидкость Флеминкса, раствор Попова, мази Мура, Миллиана, Ведрова-Нолле) не нашли широкого применения в основном из-за сложности, трудоемкости их приготовления и невозможности длительного хранения [1].

Нами были предприняты усилия по созданию ветеринарного акарицидного препарата на основе серы – «Полисульфол», который был бы высокоэффективным, безвредным и дешевым средством, и, что особенно важно, имел длительный срок хранения без потери акарицидных свойств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно литературным данным [7] превращение полисульфида натрия в щелочных растворах можно проиллюстрировать следующей схемой (Рис. 1).

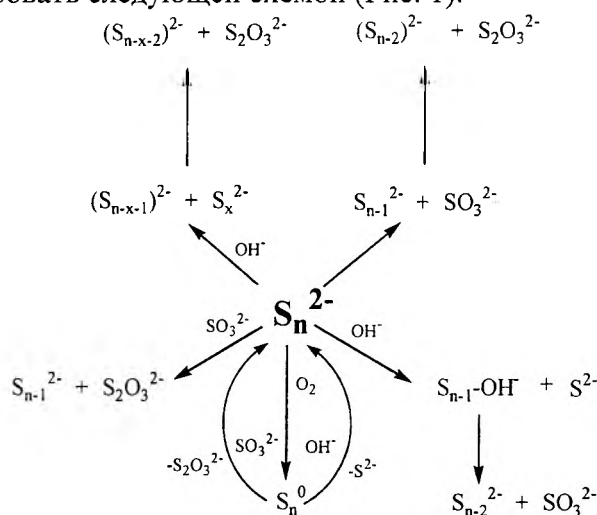
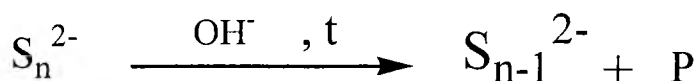


Рис 1. Схема превращения полисульфид-аниона в щелочных растворах.

Ввиду многогранного участия полисульфида натрия в различных химических реакциях, практически невозможно проследить все варианты превращения этого соединения. Нами принята попытка установить некоторые кинетические особенности разрыва -S-S- связи по уменьшению концентрации, так называемой «незаряженной» ($S_{(n)}S^{2-}$) или полисульфидной серы.



где P – продукты реакции

Это и явилось непосредственной целью нашего исследования.

Исследования проводили методом фиксированного времени. Для этого, готовили 4 серии растворов с различными стабилизаторами из группы высоко и низкомолекулярных спиртов. Контрольная серия не содержала стабилизирующего соединения. Серии выдерживали в 4 температурных режимах 25°, 45°, 65°, 85° и через определенные промежутки времени проводили анализ активных продуктов щелочного растворения серы [2]. Порядок реакции определяли графическим методом с помощью регрессионного анализа и макро-поддержке пакета статистических программ Excel 2002.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 2 представлен график зависимости логарифма отношения концентрации полисульфидной серы в начальный момент и момент времени t (5% раствор полисульфида натрия без добавления стабилизатора, t=25°C). Таким образом, уменьшение концентрации полисульфидной серы с достаточной точностью описывается уравнением кинетики реакции первого порядка ($R^2=0,9981$).

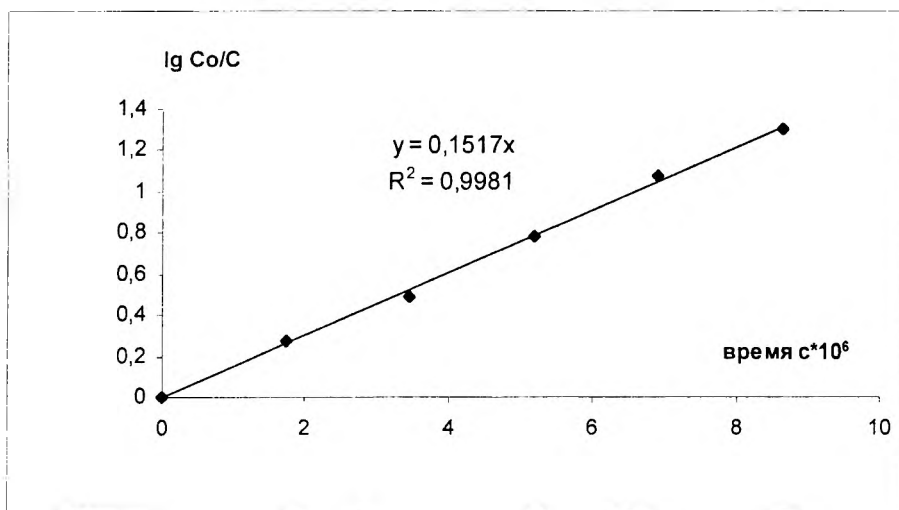


Рис 2. График зависимости логарифма отношения концентрации полисульфидной серы в начальный момент и момент времени t (5% раствор полисульфида натрия без добавления стабилизатора, t=25°C).

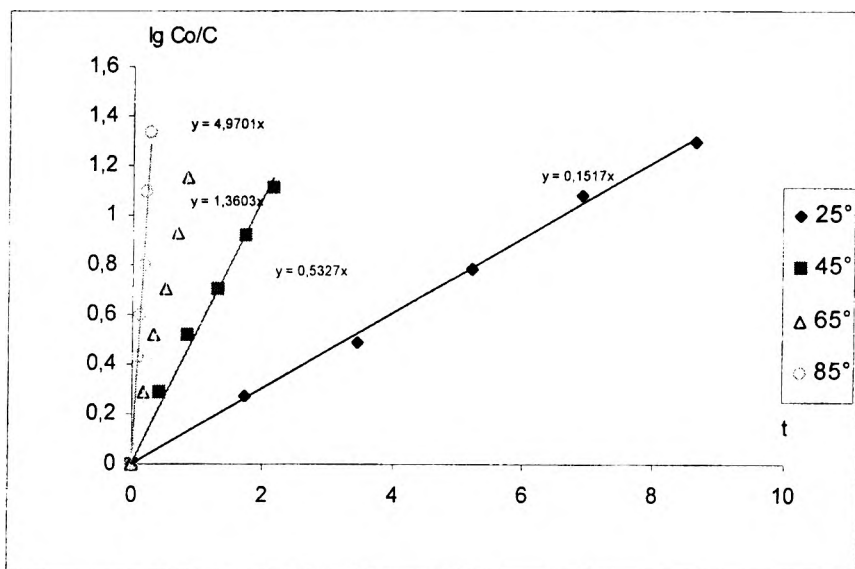


Рис 3. График зависимости логарифма отношения концентрации полисульфидной серы в начальный момент и момент времени t при различных температурных режимах (5% раствор полисульфида натрия без добавления стабилизатора).

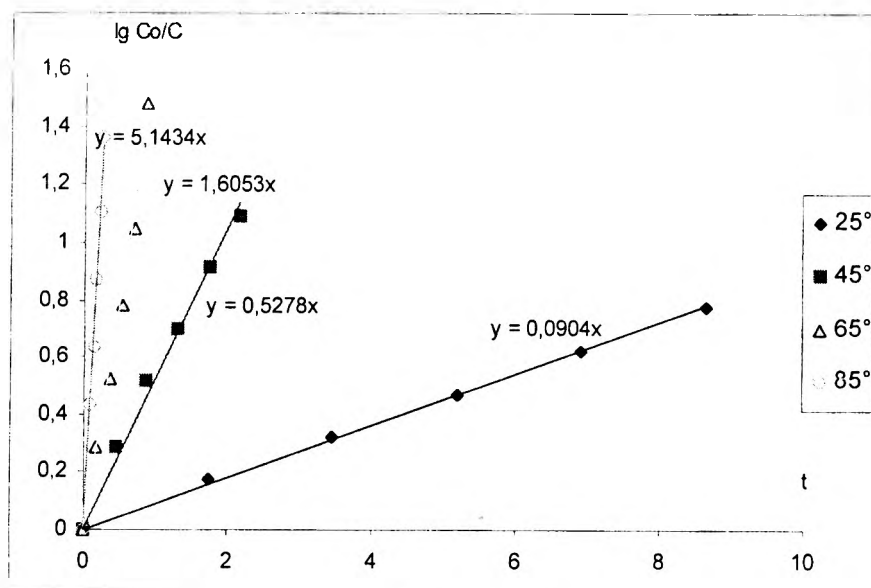


Рис 4. График зависимости логарифма отношения концентрации полисульфидной серы в начальный момент и момент времени t при различных температурных режимах (5% раствор полисульфида натрия с добавлением глицерина).

На рис.3 и рис.4 показана зависимость $\lg C_0/C$ от времени при различных температурных режимах для 5% раствора полисульфида натрия без добавления стабилизатора и в присутствии глицерина. Отмечено незначительное снижение тангенса угла наклона кривых низкотемпературной области в присутствии глицерина по сравнению с раствором без стабилизатора. В высокотемпературной области (65-85°C) обнаружено незначительное увеличение константы скорости разложения полисульфида натрия.

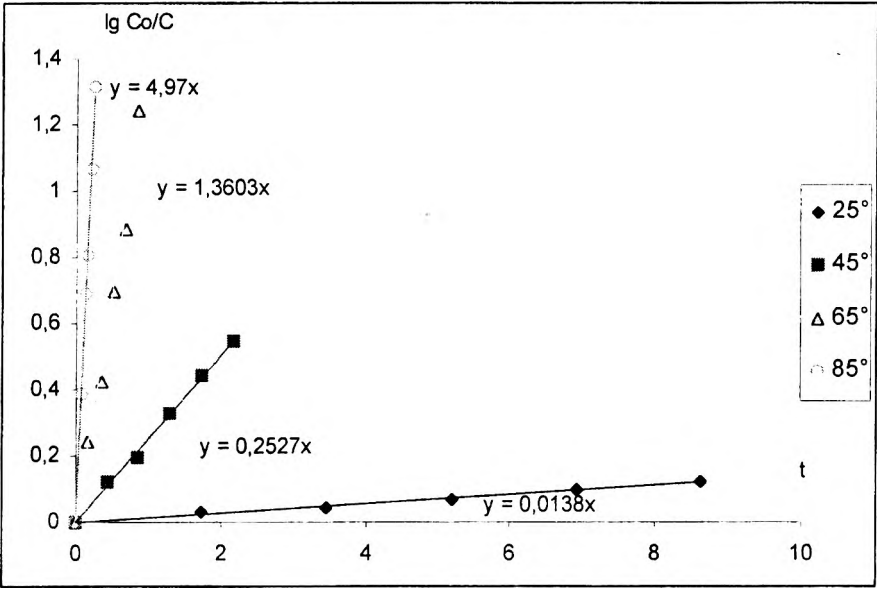


Рис 5. График зависимости логарифма отношения концентрации полисульфидной серы в начальный момент и момент времени t при различных температурных режимах (5% раствор полисульфида натрия с добавлением ПЭГ-400).

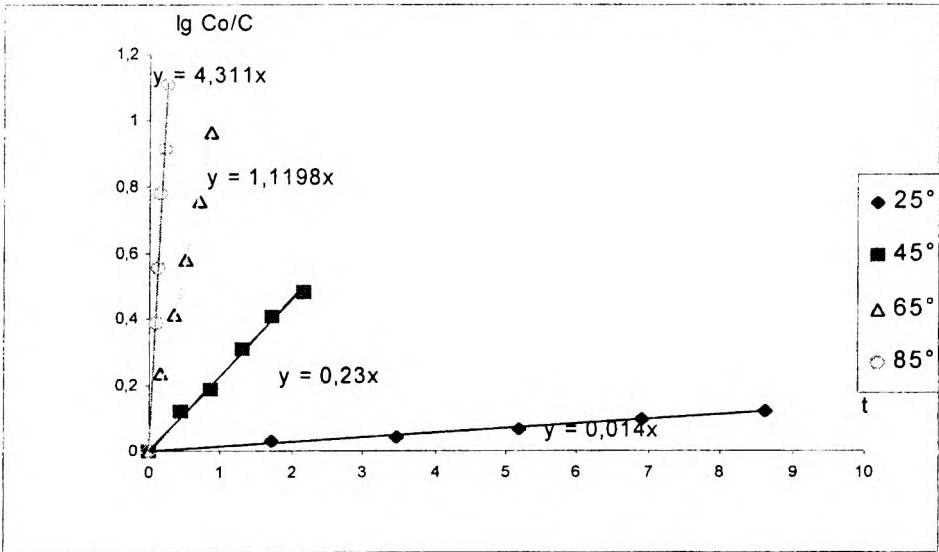


Рис 6. График зависимости логарифма отношения концентрации полисульфидной серы в начальный момент и момент времени t при различных температурных режимах (5% раствор полисульфида натрия с добавлением ПЭГ-6000).

На рис.5 и рис.6 представлена аналогичная зависимость для 5% раствора полисульфида натрия в присутствии ПЭГ-400 и ПЭГ-6000. В присутствии высокомолекулярных стабилизаторов обнаружено резкое снижение константы скорости разложения полисульфидной серы в низкотемпературной области (25-45°C), в то время как при 65 и 85°C значения тангенсов углов наклона оставались практически на том же уровне, что и без добавления стабилизатора, а в случае ПЭГ-400 обнаруживали незначительное снижение этого показателя.

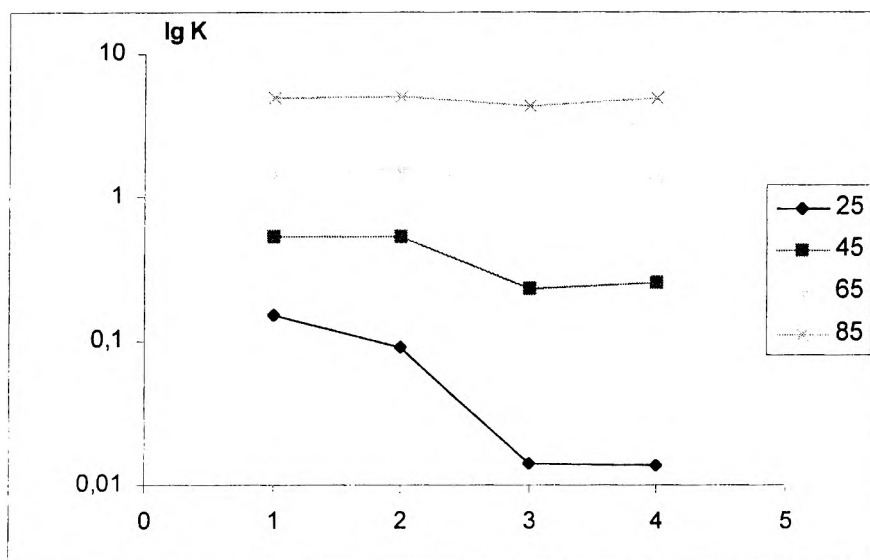


Рис 7. График зависимости логарифма константы разложения полисульфидной серы при различных температурах и стабилизаторах.

Данный факт более наглядно представлен на рис.7, где по оси абсцисс расположены lg K скорости разложения полисульфидной серы, а по оси ординат – стабилизаторы (1 – его отсутствие, 2 – глицерин, 3 – ПЭГ-400, 4 – ПЭГ-6000). Как видно из этого графика, в низкотемпературной области обнаружено резкое снижение константы скорости разложения полисульфидной серы при переходе от низкомолекулярных к высокомолекулярным стабилизаторам. Это наблюдение неплохо согласуется с литературными данными. Чернов В.П. [4, 5, 6] с соавторами рассматривал процесс разрыва S-S связи в элементарной сере при высоких значениях pH и обнаружил изменение механизма химической реакции при переходе от низкотемпературной к высокотемпературной области. Изменение механизма образования полисульфида натрия в процессе разрыва S-S связи элементарной серы (S_8) они объясняли за счет изменения микроокружения химического процесса при переходе от низко- к высокотемпературной области.

Нами также обнаружено снижение скорости разложения полисульфидной серы в низкотемпературной области, что косвенно подтверждает возможность специфического взаимодействия олигомерной полисульфидной молекулы с высокомолекулярными спиртами, что в значительной степени препятствует разрыву S-S связи в щелочных растворах. С низкомолекулярными спиртами (глицерин) данное взаимодействие не выражено, о чем свидетельствует незначительное снижение скорости разложения полисульфидной серы. На рис.8 представлена гистограмма зависимости энергии активации E_a (определенной по известному уравнению Аррениуса) от степени «полимеризованности» стабилизатора. Показан резкий скачок E_a при переходе от низко- к высокомолекулярным спиртам. На рис.9 этот факт еще раз подчеркивает график зависимости $\ln K$ от обратной температуры, выраженной в Кельвинах. При этом линии тренда высокомолекулярных стабилизаторов (Ряд 3 и Ряд 4) практически идентичны. При изучении стабильности физико-химических и биологических свойств использовали образцы «Полисульфола», хранившиеся в течение 1-18 месяцев при температуре от 4 до 10°C в сухом, темном месте. Установлено, что хранение препаратов в течение указанного срока не оказывает существенного

влияния на его свойства. Он не меняет цвет, консистенцию, безвреден при введении белым мышам внутрь в тестдозе $0,25 \text{ см}^3$, сохраняет свою активность.

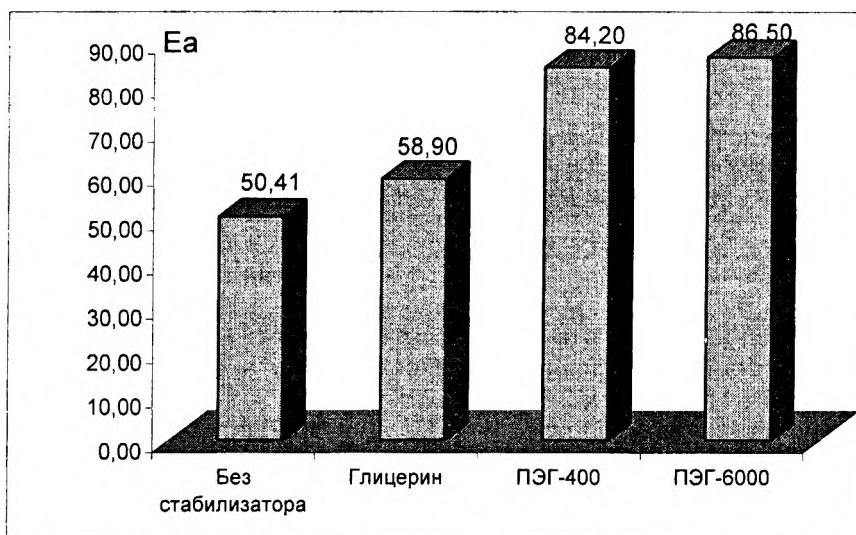


Рис 8. Значение энергии активации разложения полисульфидной серы 5% раствора полисульфида натрия в присутствии различных стабилизаторов.

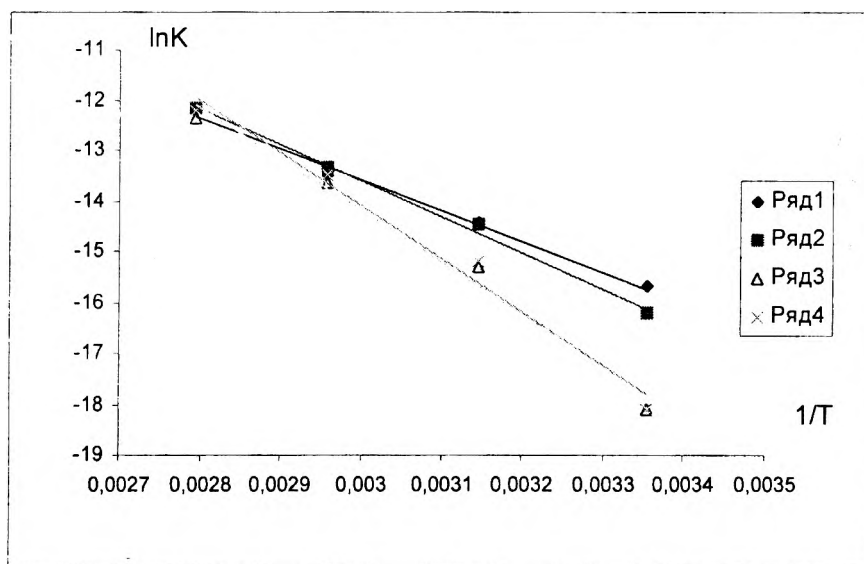


Рис 9. График обратной зависимости логарифма константы разложения полисульфидной серы от температуры.

ВЫВОДЫ.

1. Разрушение полисульфидной серы подчиняется уравнению кинетики реакции первого порядка.
2. Аналогично разрыву $-S-S-$ связи молекулярной серы обнаружено изменение механизма разрыва $-S-S-$ связи полисульфидной молекулы при переходе от низко к высокотемпературной области.
3. Снижение скорости разложения полисульфидной серы в низкотемпературной области связано со специфическим взаимодействием олигомерной полисульфидной молекулы с высоко-

молекулярными спиртами, что в значительной степени препятствует разрыву S-S связи в щелочных растворах.

4. С низкомолекулярными спиртами (глицерин) данное взаимодействие не выражено, о чем свидетельствует незначительное снижение скорости разложения полисульфидной серы.
5. Препарат «Полисульфол» стабилен и не теряет активности при хранении в течение 18 месяцев в защищенном от света месте при температуре 4-10°C.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданович Л.И., Конча А.И. Лечение больных чесоткой полисульфидным линиментом. Методические рекомендации. - Витебск, 1972.
2. Веремей И.С., Полевков Я.В. Количественное определение компонентов раствора полисульфида натрия. - Фундаментальные, клинические и фармацевтические проблемы патологии человека. - Витебск, 2002. - С. 478-481.
3. Гейтс Б., Кетцир Дж., Шуйт Г. Химия каталитических процессов. - М., 1981. - 552 С.
4. Малеванный М.С., Вайда М.С., Чернов В.П., Глазунова Г.И., Колесникова С.А., Семенишин Е.М., Ефремов Е.М. Механизм процесса образования полисульфидов натрия. // Журнал физической химии. - 1991. - №7. - Т.65. - С. 1798-1802.
5. Малеванный М.С., Чернов В.П., Вайда М.С., Колесникова С.А. Разработка промышленной технологии натриевого полисульфидного раствора. // Химическая промышленность. - 1992. - №3. - С. 33-35.
6. Малеванный М.С., Чернов В.П., Панькив М.С. Кинетические закономерности процесса выщелачивания серы из серосодержащего сырья. - в кн.: Повышение эффективности, совершенствование процессов и аппаратов химических производств.: Тез докл. VIII республ. конф. Днепропетровск, 1991. С. 119.
7. Уэллс А. Структурная неорганическая химия. - М., 1987. - 408 С.
8. Эйринг Г., Лин С.Г., Лин С.М. - М., 1983. - Основы химической кинетики. - М., 1983. - 528 С.
9. Watson WNB. Scabies, sulfur and Scotsmen. // Pharm-J (Pharmaceutical-Journal), 1971. - V. 207(Aug 14). - P. 141-142

SUMMARY

This article opens some specific features of decomposition of polysulphide sulfur at high pH values at presence low and high molecular weight stabilizers. Order of reaction of destruction of polysulphides of sodium in an alkaline solution and some kinetic parameters natural and artificial ageing of a drug is determined.